

(Histopathologisches Institut der Universität Zürich

[Direktor: Prof. Dr. A. v. Albertini].)

(Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. J. R. Rüttner.)

Beitrag zur experimentellen Berylliose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Paul Müller

von Sitterdorf (Thg.)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. v. Albertini



Zürich 1952

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL



Sonderdruck aus «Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie», Vol. XV, Fasc. 3 (1952)

(Histopathologisches Institut der Universität Zürich
[Direktor: Prof. Dr. A. v. Albertini].)
(Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. J. R. Rüttner.)

Beitrag zur experimentellen Berylliose*.

Von PAUL MÜLLER.

* 13. Mitteilung des path.-anat. Sektors der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose.

Einleitung.

Beryllium (Be) ist ein weißes bis stahlgraues hartes Metall (Atomgewicht: 9,02, spez. Gewicht: 1,9, Smp.: 1280° C). Im periodischen System der Elemente liegt es in der zweiten Periode (Erdalkalien) und trägt die Ordnungszahl 4. Es ist zweiwertig. Beryllium wurde 1828 von *Wöhler* isoliert und mit dem Namen belegt.

In der Natur kommt es in mehr als 15 verschiedenen Mineralien in wechselnden Mengen vor. Es wird aber nahezu ausschließlich aus dem silikatischen Mineral *Beryll* ($3\text{BeO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{SiO}_2$) dargestellt. Beryll, durch Chromoxyd gefärbt und hexagonal in Säulenform auskristallisiert, entspricht dem Edelstein Smaragd. Aquamarin ist ebenfalls eine Berylliumvarietät.

Die größten Lagerstätten des Beryll liegen im Uralgebirge, in Sibirien, in Süd-Dakota (USA.), Indien, Westafrika und Madagaskar.

Technische Eigenschaften.

Die technischen Eigenschaften sind die folgenden: Beryllium ist sehr hart, leichter als Aluminium und wenig leitend. Besonders die neuerdings verwendeten Beryllium-Kupfer-Legierungen (gut leitend, hart wie Stahl und korrosionsfest, nicht magnetisierbar, nicht rostend, nicht glänzend) spielten in der Kriegsindustrie des 2. Weltkrieges eine wichtige Rolle (Flugzeugmotorenbau u. a. m.). In letzter Zeit mehren sich Mitteilungen über die Verwendung des Berylliums aus dem Forschungsgebiet der Atomphysik (Atombombe). Hier dient das Beryllium mit Radium zusammen als Neutronenquelle. Schließlich wird das Beryllium auch in der Fluoreszenzlampenindustrie, in Mischung von Zink, Mangan und Berylliumsilikat verwendet. Diese Mischung hat, wenn sie mit UV-Licht bestrahlt wird, fluoreszierende Eigenschaften. Ferner in der Keramik- und Radioindustrie. Glas, das Beryllium enthält, ist für Röntgenstrahlen durchlässig. Gewisse Aluminium-Magnesium-Beryllium-Legierungen zeichnen sich durch Korrosionsfestigkeit gegen Meerwasser aus. In neuester Zeit werden sogar meerwasserverträgliche Textilfasern (Beryllium-Alginat) hergestellt.

Toxisch-pharmakologische Eigenschaften.

Die erste pharmakologische Untersuchung stammt von *Siem*, der in seiner Dissertation 1886, betitelt: «Über die Wirkung von Beryllium und Aluminium»,

Eingegangen: 18. 3. 1952.

TABELLE I.

Autoren	Geprüfte Substanzen	Tierart oder Organe	Wirkung	Bemerkungen
<i>Siem</i> (1886)	Weinsaures milchsaures NaBeO	Katzen Hunde Kaninchen	S.c. gespritzt analog dem Al, zentrale Lähmung erzeugend. 10mal giftiger als Al	
<i>Sestini, F.</i> (1888)	Berylliumverbindungen	Nicht angegeben	Dml 23 mg/kg Körpergewicht	
<i>Dulière, W., und L. de Borggraef</i> (1928)	BeCO ₃ in Ringer-Lösung	Froschherz	Steigerung der Erregbarkeit	
<i>Lehr, F.</i> (1926)	BeCl ₂	Proteus-Bac.	In Konzentrationen von 0,1 ccm Steigerung der Ureasewirkung	
<i>Gefßner, O., und K. Siebert</i> (1930)	MnCl ₂ plus BeCl ₂	Meerschweinchen	In Kombination mit tuberkulinartigen Impfstoffen vorübergehend günstige Wirkung auf die Tbc	Den Meerschweinchen wurde künstlich eine Tb. beigebracht
<i>Ziegler, K., und M. Dörfle</i> (1930)	Cerium, Beryllium, Platinsalze	Coli, Staphylo-, Pneumococcen	Den Nährböden zugesetzt, Abschwächung des Wachstums	
<i>Guyatt, Kay und Branion</i> (1931)	BeCO ₃	Mäuse Ratten	Rachitisähnliche Veränderungen	
<i>Richter, Ursula</i> (1930)	Be(NO ₃) ₂ 3H ₂ O BeCl ₂	Eiweiß Hefe Paramaecien Weißfische Rana esculenta Mäuse Ratten Froschherz Froschgefäßpräp. Darmschleimhaut Katze	In Konz. 1 : 20—1 : 200 Fällung In hoher Konz. hemmend, in schwacher steigernd auf Gärung Bewegungshemmend Ohne Wirkung Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit, Dml: 1 mg/g Tier Dml: 0,1 g/kg Tier 2—5 g s.c. gespritzt: Exitus Abnahme der Hubhöhe Gefäßverengung Oberflächliche Verschorfung	
<i>Wunderlich, F.</i> (1934)	Be-Nitratum Be-Chloratum	Ratten Meerschweinchen	Keine Immunitätserhöhung, bei s.c. Inj. von 1%iger und 3%iger Lösung	Patholog.-anat.: Hyperämische Lungen, Lebernekrosen, Nierenepithelnekrosen

TABELLE I.

Autoren	Geprüfte Substanzen	Tierart oder Organe	Wirkung	Bemerkungen
Hesse, E. (1934)	Be-Metall	Hunde	Be für die Entgiftung des Schilddrüsenhormons nicht geeignet	
Comar, M. (1935)	Be-Salze	Kaninchen	Be i.v. 0,0006 g/kg Tier Dml	Patholog.-anat., Diffuse Hepatitis. Retikuläre Hyperplasie der Milz
Mezey, K. (1937)	BeCl ₂ plus 4H ₂ O	Froschherz	Verminderung der Hubhöhe. Bei Zugabe von SrCl ₂ Verbesserung der Hubhöhe	

im Tierexperiment weinsaures und milchsaures Berylliumoxyd geprüft hat. Ebenfalls noch aus dem letzten Jahrhundert stammen Versuche von *Blake*, 1881 (Dosis minima letalis), und *Sestini*, 1888 (Bakterien- und pflanzenphysiologische Versuche). Tabelle I gibt eine kurze Übersicht über Arbeiten, die sich mit der pharmakologisch-toxischen Wirkung des Berylliums und seiner Verbindungen befaßten.

Durch das neue Verfahren der Schmelzelektrolyse zur Gewinnung von reinem Beryllium (*Stock, Goldschmidt*, 1921) hat das Metall in der Industrie Eingang gefunden. Folgende Zahlen geben darüber ein deutliches Bild: Jahresproduktion an Beryllium in Kanada: 1921 0,5 kg, 1929 1000 kg.

Die gewerbehygienische Bedeutung des Berylliums und seiner Verbindungen.

Die ersten Mitteilungen über Erkrankungen von Menschen im Zusammenhang mit Beryllium stammen von *H. H. Weber* und *H. Engelhardt* (1933). Die Autoren beschrieben Ekzeme an Händen und Gesicht, Conjunctivitis, schwere akute Reizzustände der Atemorgane (Bronchitis, Bronchiolitis), in schweren Fällen mit Atemnot und Cyanose. Diese Symptome traten in einer Versuchsanlage zur Gewinnung von Beryllium auf. Diese Beobachtung gab Anlaß zu tierexperimentellen Untersuchungen. Tabelle II orientiert darüber wie auch über andere tierexperimentelle Untersuchungen bis 1943.

In Tabelle III sind die klinischen Arbeiten bis 1943 zusammengefaßt. Der Name *Berylliose* wurde 1935 von *Fabroni* geprägt.

In den USA. beschrieben 1943 *H. S. van Ordstrand*, *R. Hughes* und *M. G. Carmodi* 3 Fälle einer Pneumonie (chemical pneumo-

TABELLE II.

Autoren	Geprüfte Substanzen	Befunde	Versuchsanordnung	Be-Nachweis im Gewebe
Weber, H. H., und W. E. Engelhardt (Deutschland, 1933)	Ba-Silico-fluorid Aufschluß-gut BeO Ba-Fluorid	Ausgesprochene Ätzwirkung auf die Atemorgane, Bronchitis, pneumonische Herde Blutungen, Ödeme, perivaskuläre und peribronchiale Reizung, Zwischengewebe verdickt bronchopneumonische Herde Keine Erscheinungen Bronchopneumonische Herde, schwarze Körnchen	Inhalationsversuch an Meerschweinchen. Während des Versuches wird kontrolliert: Atemtypänderungen, rectale Temperaturmessung. Getötete Tiere: Lungen histologisch untersucht	Keiner
Fabroni, S. M. (Italien, 1935)	Reines BeCO_3	Sektion: Schwere Läsionen des Respirationstraktes, diffuse Herde von hämorrh. Bronchopneumonie in beiden Lungen. Stadien von Hepatisation und Ödem Vergrößerung der Nebennierenkapsel, intensive Kongestion von Leber und Nieren, rachitische oder pseudorachitische Veränderungen fanden sich keine Bronchiolitis obliterans. Am Abschabpräparat können Kristalle, phagocytierende Histiocyten nachgewiesen werden	10 Meerschweinchen wird im Futter 1,1% basisches BeCO_3 beigemischt. 10 weitere Tiere erhalten in der Nahrung beigemischt 2% Be-Carbonat. Alle Tiere werden gewogen und röntgenologisch untersucht. Die erhaltenen Lungenveränderungen werden dadurch erklärt, daß die Tiere beim Fressen Staub aufwirbeln und inhalieren. Analoge Läsionen bei Inhalationsversuchen mit BeCO_3	Be-Nachweis durch Veraschung, Überführung in Oxyd, Wägen und Multiplikation mit 1,92
Fabroni, S. M. (1933)	Kolloidales Be(OH)_2	Kein Sinken des Erythrocytengehaltes, Blutzucker o. B. Weder primäre noch sekundäre Schädigung. Dabei Hypertrophie des mesenchymalen Gewebes	12 Kaninchen jeden 2. Tag eine Kolloidsuspension aus Be(OH)_2 0,0032 g/ccm, 20,2 g/kg Körpergewicht mit 0,9% NaCl auf 1 ccm aufgefüllt. Total 10 Injekt.	
Wurm, H., und H. Rüger (1942)	Be(OH)_2	Nach 12 Wochen zellige Alveolitis, Nekrose der Alveolarwände, nirgends	Kaninchen. Versuche durch Intubation, mit dem Pulverbläser oder durch Tra-	Kristallnachweis im Lungengewebe, z. T. in Alveolarwandzel-

TABELLE II.

Autoren	Geprüfte Substanzen	Befunde	Versuchsordnung	Be-Nachweis im Gewebe
Wurm, H., und H. Rüger (1942)		Bindegewebsvermehrung der Wände und beginnende Faserbildung	cheotomie. Staub wird in Zuführungswegen abgefangen. Dann mit Suspension mit 4 ccm, bei einseitigem künstlichem Pneu. Nach 4 Wo. 2 weitere intratracheale Injektionen mit gleichen Mengen. Die Tierversuche geben identische Bilder, wie sie menschliche Läsionen aufwiesen	len. Makrophagen phagocytiert
	Be-Schmelzglas	Nach 12 Wochen: reichlich Kristalle in den Alveolen. Großzelliges Exsudat. Ganz vereinzelte intersti- tielle Zellveränderungen. Z. T. Knötchenbildung mit deutlicher Bindegewebsfaserbildung		
	Be-Metall	Fremdkörperriesenzellen- bildung ohne Exsudation		

nitis), die sie bei Arbeitern feststellten, die Berylliumoxyd aus Rohberyll extrahierten. 1945 berichteten die gleichen Autoren über 170 Krankheitsfälle, die in verschiedenen Beryllium verarbeitenden Betrieben auftraten. Im Vordergrund standen Erscheinungen von seiten des Respirationstraktes, wie chronische Naso-Pharyngitis oder Tracheobronchitis. 38 von den 170 Fällen waren an einer Pneumonie erkrankt mit folgenden Symptomen: Husten, blutigem Auswurf, substernalem Brennen, Atemnot, Cyanose, abnormen Geschmacksempfindungen, Anorexie mit Gewichtsverlust und zunehmender Müdigkeit. 2 bis 5 Wochen nach Beginn der Erkrankung Einsetzen von Arbeitsdyspnoe, später Ruhedyspnoe. Temperatur leicht erhöht oder normal. Im Inspirium über beiden Lungen Rasseln. Vitalkapazität eingeschränkt. Röntgenologisch: Diffuse oder kleinfleckige Verschattungen beider Lungen mit verstärkter peribronchialer Zeichnung.

Neben den Lungenveränderungen werden Kontaktdermatitiden, chronische Hautulcera, Spritzerverletzungen und konjunktivale Reizung der Augen beschrieben.

Die Autopsie von 5 Fällen ergab pathologisch-anatomisch: Pneumonische Herde mit auffälliger Plasmazellenbeteiligung, Lungenödem und Hämorrhagien. Keine Fibrose. Der Gehalt des Lungengewebes an Beryllium ist aus Tabelle IV zu ersehen.

1946 publizierten H. L. Hardy u. Mitarb. 17 Fälle von chro-

TABELLE III.

Autoren	Fragliche ätiolog. Verbindungen	Befunde	Klinische Daten
Weber, H. H., und W. E. Engelhardt (Deutschland, 1933)	1. Na-Silicofluorid 2. Aufschlußgut von Na-Beryllium-Fluorid, Na-Aluminium-Fluorid, Kieselsäure 3. gasförmiges Si-Fluorid 4. Fluoride in wäßriger Lösung u. gasförmiger Fluorwasserstoff 5. Be-Fluorid, Ba-Fluorid in Staub-Dampf-Förm 6. Tetrafluorkohlenstoff in Dampförm		In einer Fabrik zur Herstellung von Rein-Be traten zeitweise folgende Erkrankungen auf: 1. Ekzeme an unbedeckten Körperpartien 2. Bronchitis, Bronchiolitis, Atemnot, Cyanose 3. Conjunctivitis Röntgen: Teilweise konfluierende Flecke in beiden Lungen
Zamakhowskaya und Marzinkowsky u. Mitarb. (1934)	Kombination von Fluor-Beryllium		Beobachtung von 30 Arbeitern, die entzündliche Veränderungen der Konjunktiven, Nasenschleimhaut und vor allem der Atemwege aufwiesen
Gelman, J. G. (1938)	BeO Fluor Zink Si Be-Fluorid		Erythematöse und papulovasculäre Dermatitis, bes. von Gesicht und Händen Nasenschleimhaut: Hyperämie-Trockenheit Septum-ulceration Augen: pericorneale Infiltrate, dazu Hyperämie und Ödem, Conjunctivitis, Blepharitis, seltener Keratitis Respirationstrakt: Akute und subakute Pharyngitis. Laryngotracheitis, Bronchitis, Bronchioalveolitis, an Miliartuberkulose oder eine Silicose erinnerndes reticuläres Röntgenbild In einzelnen Fällen pneumosclerotische Modifikation

TABELLE III.

Autoren	Fragliche ätiolog. Verbindungen	Befunde	Klinische Daten
Magnitzky, Zamakhowskaya Losovsky, Vyropaeu, Chilova (1935/1936)	Be-Fluorid	Bronchitis und Broncho- pneumonie, daneben fibri- nöse, nekrotische Pneumo- nie BeO ergab leichtere Stö- rungen Be-Fluorid starke Störun- gen	
Meyer, H. E. (1942)	Be-Silikat Al-Silikat Fe-Silikat BeO, BeSO ₂ plus vielleicht auch BeCl ₂ und Fluorver- bindungen	An Hand zweier Sektions- fälle: Todesursache: Crou- pöse Pneumonie D: atypische, chronische, z. T. interstitielle Pneumo- nie. Keine Anhaltspunkte für Ähnlichkeit mit Sili- cose. Als großzellige Al- veolitis bezeichnet	Berichtet über 31 Pers. 17 klagten über Atemnot, Hu- stenreiz, Stiche in der Herzgegend. Lungenrönt- genbild: außer betonter Zeichnung normal. 7 von 17 zeigten Verminderung der Lungenfunktion. Bei 3 Pers. war Atemgrenzwert 60 Liter.

TABELLE IV.

Fall	Exposition	γ Beryllium pro 100 g Gewebe		Arbeitsort
		feucht	trocken	
6	10 Monate	0,33	1,89	Beryllium-Kupfer- Legierungen
7	40 Tage	0,03	0,19	Metallurgie
9	unbestimmt	0,04	0,2	Metallurgie

nischer Pneumonie bei Arbeitern in einer Fluoreszenzlampe-fabrik. Sie faßten diese als eine chronische Form der Berylliose (delayed chemical pneumonitis) auf.

Pathologisch-anatomisch wurde ein Fall untersucht. Die Lungen zeigten eine diffuse Fibrose der Alveolarsepten, mit Infiltrationen von Lymphocyten, Plasmazellen, Makrophagen, Epitheloidzellen und gelegentlich Riesenzellen. Eine Bestimmung des Berylliumgehaltes im Lungengewebe wurde nicht ausgeführt.

Neuere klinische und pathologisch-anatomische Befunde zur Berylliose.

Die anfänglich sehr unbestimmten Vorstellungen über die neue, durch Berylliumverbindungen erzeugte Gewerbeerkrankung wur-

den von Jahr zu Jahr vervollständigt. Auf Grund des Studiums der neuern und neuesten Literatur (Arthur J. Vorwald, F. Dutra, H. S. van Ordstrand u. Mitarb., H. L. Hardy u. Mitarb., S. A. Wilson, W. Machle u. Mitarb., H. E. Mac Mahon u. Mitarb.) ergibt sich folgendes klinisches und pathologisch-anatomisches Bild der Berylliose.

Es werden 2 Haupttypen der Lungenerkrankung unterschieden.

a) *Akute Pneumonie (chemical pneumonitis).*

Klinisch: Charakterisiert durch den plötzlichen Beginn mit Husten, Schmerzen auf der Brust, Cyanose, verminderter Vitalkapazität und Gewichtsverlust. Sie dauert 5 Wochen bis 4 Monate. Mortalität um 1%. Röntgenologisch: Noduläre peribronchiale Verschattungen, neben Infiltrationen in beiden Lungenunterfeldern. In schweren Fällen breiten sich die Verschattungen (Schneege-stöber) über die ganze Lunge aus.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich meist um eine ausgedehnte hämorrhagische Bronchopneumonie mit auffälliger Armut an polynukleären Leukocyten. Plasmazellen, Lymphocyten und «große mononukleäre Zellen» füllen die Alveolen und infiltrieren die Alveolarsepten und die Gefäßadventitia. In andern Fällen finden sich kleine disseminierte bronchopneumonische Herde mit Vorherrschen von großen mononukleären Zellen und Organisation des Exsudates.

b) *Chronische Pneumonie (delayed chemical pneumonitis).*

Klinisch: Schleichender Beginn über Wochen und Monate mit Husten, allgemeiner Schwäche, Gewichtsabnahme und Dyspnoe (*Machle*). Röntgenologisch (*Wilson*) werden drei Stadien unterschieden:

1. Diffuse, feingranulierte Lungenzeichnung. Hilus normal.
2. Diffus reticuläre Felder auf granuliertem Grund. Hilus teilweise vergrößert.
3. Deutliche, 1—3 mm im Durchmesser messende Knötchen, Schneege-stöber. Hilusschatten ausgefranst und undeutlich.

Pathologisch-anatomisch: Makroskopisch sind die Lungen emphysematös und mit miliaren, grauweißen Knötchen übersät, mit Verdichtung in den subpleuralen Abschnitten. Die Bronchiallymphknoten sind mäßig vergrößert. *Mikroskopisch* liegen die Knötchen hauptsächlich in den Alveolarsepten, perivascular und peribronchial. Nach *Vorwald* können die Knötchen verschieden gebaut sein:

1. Knötchen aus Lymphocyten, Plasmazellen, wenigen großen mononukleären Zellen mit oder ohne Riesenzellen.
2. Knötchen aus großen mononukleären Zellen, konzentrisch oder strahlenförmig um eine Riesenzelle geordnet mit einer peripheren Zone von Lymphocyten und Plasmazellen.
3. Wie 2., jedoch bindegewebig umschlossen.
4. Wie 2. und 3., mit zusätzlicher Hyalinisation.
5. Knötchen mit einer zentralen hyalinen Zone und einer zellreichen (Lymphocyten, Plasmazellen) Außenzone.

Die großen mononukleären Zellen sind nach *Vorwald* Makrophagen.

Diese Berylliumgranulome werden auch in den regionären Lymphknoten, in der Milz, in der Leber und im Knochenmark gefunden. Beryllium kann im Lungengewebe nach *Cholak* und *Hubbard* nachgewiesen werden (zwischen 0,93 und 220 γ in 100 g feuchtem bzw. trockenem Lungengewebe schwankend).

Hautschädigungen durch Berylliumverbindungen.

Bei der industriellen Verarbeitung von Beryllium wurden von *Grier* u. Mitarb. Kontaktdermatitiden, subcutane Granulome nach Splitterverletzungen mit Fluoreszenzlampen und Hautulcera beobachtet. Die Kontaktdermatitis ist eine ödematöse, papulo-vesiculäre Dermatitis der Hände, Arme, des Gesichtes und des Nackens. *Histologisch* handelt es sich um Granulome, die aus Epitheloidzellen, Lymphocyten und gelegentlich Riesenzellen aufgebaut sind.

1950 hat *Schürmann* in der Schweiz einen Fall eines subcutanen Granuloms beschrieben. Es betraf eine Patientin, die sich mit einer zerbrochenen Fluoreszenzlampe eine ca. 1 cm lange Schnittwunde auf dem Handrücken zugezogen hatte. 2 Monate später entwickelte sich ein nußgroßer fungöser Tumor mit kleiner Fistel. *Histologisch* wird die Veränderung wie folgt beschrieben: Knotiges Granulationsgewebe aus epitheloiden Zellen und mehrkernigen Riesenzellen. In der Peripherie neben fibrösem Gewebe Lymphocyten und Plasmazellen.

Trotz den zahlreichen klinischen und pathologisch-anatomischen Arbeiten herrscht über die Berylliose in vielen Punkten noch Unklarheit. In erster Linie ist die Frage, ob Beryllium in reiner Form oder in einer seiner zahlreichen Verbindungen schädlich wirkt, nicht geklärt. In den Lungen von Sektionsfällen konnten folgende Berylliumverbindungen gefunden werden: Berylliummetall, Berylliumoxyd, Berylliumsulfat, Berylliumfluorid, Berylliumhydroxyd und Zinkmangan-Beryllium-Silicium-Oxyd.

Machle gibt eine Zusammenstellung verschiedener Berylliumverbindungen (vgl. Tabelle V) und ihre Beziehungen zur akuten und chronischen Berylliose.

Nach *Tabershaw* u. Mitarb. bestehen noch viele Lücken in der gegenwärtigen Kenntnis der Pathogenese und des sichern ätiologischen Agens der Berylliose.

Auch die Angaben über die Expositionszeiten schwanken. *Dutra* gibt für die akute Pneumonie die Expositionszeit 40 Tage bis 9 Monate, für die chronische Pneumonie 14 Monate bis 6 Jahre an. Nach *Hardy* können aus der Länge und Intensität der Exposition auf den klinischen Verlauf keine Rückschlüsse gezogen werden. Längere Exposition, bei Luftkonzentration über 100 γ Berylliumoxyd/m³, führen nach *Machle* zur Berylliose.

Nach *Vorwald* besteht auch keine Beziehung zwischen dem Berylliumgehalt der Lunge und den Lungenveränderungen.

TABELLE V.

Be-Quelle	Wahrscheinliche Verbindungen	Exposition		Zahl der Fälle	
		Be-Konzentration Breite	γ/m^3 durchschnittl.	akut	chronisch
Be-Extraktion aus Erz	BeO, BeSO ₄ Halogene	27—2000	675	ca. 300	11
Fluoreszenz- staubfabrikation	BeO, ZnBeSiO ₂	60—120	100	7	16
Bearbeitung von Be-Legierungen	BeO, Be-Legie- rungen	1—600	110	9	4
Fluoreszenz- lampenarbeiten	ZnBeSiO ₂ , BeO	—	—	—	51
Be-Legierungen	BeO	—	—	7	7
Keramik	BeO	—	—	2	1
Kristallfabrika- tion	BeO	—	—	2	2
Nachbarfälle	ZnBeSiO ₂ , BeO	—	—	9	8

*Experimenteller Teil.**1. Zusammenfassung der experimentellen Arbeiten
von 1943 bis 1951.*

1948 berichtete *Scott* über die Wirkung von BeSO₄ 4H₂O (Teilchengröße um 4 μ) intrapulmonal und intraperitoneal bei Ratten. Histologisch fand er Leberzellnekrosen, Nekrosen der Nierentubulusepithelien und in den Lungen Ulcerationen des Bronchialepithels. Eine Lungenfibrose wurde nicht beobachtet.

Im gleichen Jahr erschien eine Arbeit von *Barnes*. Durch Inhalation von BeO und Silikatpartikeln wurden an Ratten- und Meerschweinchenlungen keine Lungenveränderungen erzeugt. Beim Kaninchen führte die i.v. Injektion von ZnBeSiO₂ und Berylliumsilikat nach 8—12 Monaten zur Entstehung von Osteosarkomen. Von 28 Versuchstieren entwickelten 7 Knochensarkome (Lit. siehe *Claudman, Gardner, Vorwald*).

G. F. Sprague und *R. Meyer* beschrieben durch BeSO₄-Inhalation (Teilchengröße ca. 1 μ , Konzentration 100 mg/m³, 6 Std. Exposition pro die) erzeugte akute Pneumonien an Ratten, Meerschweinchen, Hamstern, Kaninchen und Mäusen, wobei für die drei erstgenannten Tierarten diese tödlich verliefen.

T. L. Lloyd u. Mitarb. (1950) spritzten 23 Ratten intrapulmonal je 50 mg BeO (in 75% Teilchengröße 1 μ). Es entstanden multiple kleine Granulome im Lungenparenchym aus Lymphocyten. Plasmazellen und gelegentlich mehrkernigen Riesenzellen aufgebaut (Fremdkörpergranulome).

A. Policard (1950) prüfte an Ratten BeO (Teilchengröße unter 1 μ) im Inhalationsversuch, intratracheal, intranasal, subcutan und intraperitoneal. Histologisch fand er im Lungenparenchym Granulome, die sich nach 3—6 Wochen zu fibrösen Knötchen umwandelten oder aber durch Transformation der intra-alveolären Zellen in Schaumzellen wieder verschwanden.

Im kürzlich erschienenen Buch von *Vorwald* «Pneumoconiosis» finden sich weitere experimentelle Arbeiten:

Dworski spritzte Meerschweinchen intraperitoneal 10%ige Suspensionen von «acid treated dehydrated slag», Gehalt an BeSO_4 70%, $(\text{ZnBe})_2 \text{SiO}_4$, BeO , Be metallicum und Berylliumcarbid, Teilchengröße 1—3 μ . «Slag» und $(\text{ZnBe})_2 \text{SiO}_4$ erzeugten massive Nekrosen des Peritonealüberzuges. BeO , Be metallicum und Berylliumcarbid lösten eine starke, mit Riesenzellenbildung einhergehende Phagocytose aus. Die verschiedenen Berylliumverbindungen verhalten sich nach diesem Autor nicht wie inerte Staubarten, aber auch nicht wie Quarz.

Ch. W. LaBelle u. Mitarb. studierten im intrapulmonalen Rattenversuch die Toxizität verschiedener Berylliumverbindungen. Sie stellten fest, daß lösliche Berylliumverbindungen rasch tödlich wirkten, während unlösliche Verbindungen chronische Veränderungen erzeugten, die nicht näher beschrieben werden.

Vorwald prüfte intravenös, intratracheal, intraperitoneal, subcutan und intracardial verschiedene Berylliumverbindungen (in Dosen von 1—1000 mg). Histologisch fand er Phagocytose allein oder verbunden mit fokaler lymphocytärer und mononukleärer Zellreaktion, oder Proliferation von Histiocyten und mäßige Fibrose. BeO und Berylliumstearat waren die einzigen Verbindungen, die zur Fibrose führten.

2. Eigene Versuche.

Problemstellung.

An Hand der Klinik und Pathologie der Schädigungen des Organismus durch Beryllium und Berylliumverbindungen sowie auf Grund der uns zugänglichen tierexperimentellen Arbeiten läßt sich kein genaues Bild über den Wirkungsmechanismus dieses Elementes im Organismus machen.

Im Rahmen der Untersuchungen des pathologisch-anatomischen Sektors der Silikosearbeitsgemeinschaft zur Prüfung verschiedener Gewerbestaubarten haben wir uns die Aufgabe gestellt, unabhängig von klinischen Erfahrungen, die Gewebereaktionen auf reines Berylliumoxyd an Mäusen (intraperitoneal) und Ratten (intrapulmonal) zu verfolgen.

Insbesondere interessierte uns die Frage, ob das Berylliumoxyd im tierischen Organismus eine besondere fibrogenetische Wirkung ausübe oder nicht.

A. Verwendetes Material.

Das Berylliumoxyd, das in den Versuchen zur Verwendung kam, wurde auf seine Reinheit röntgenspektrographisch von Dr. Epprecht vom Mineralogisch-Petrographischen Institut der ETH.¹ geprüft.

¹ Den Herren Prof. Dr. Geßner, Dr. Epprecht und Ing. Bühler möchte ich an dieser Stelle für ihre freundliche Hilfe bestens danken.

Die Berylliumoxydfractionen verschiedener Teilchengröße wurden im gasanalytischen Labor der ETH.¹ nach der Schlämm-methode *Geßner* und *Bühler* hergestellt.

B. Versuchsanordnung.

1. Intraperitoneale Versuche mit Berylliumoxyd an Mäusen.

Es wurden zwei wässrige Suspensionen von 0,8% BeO hergestellt. Suspension a: Teilchengröße 3μ und kleiner, Suspension b: Teilchengröße um 10μ (zur Stabilisierung wurde $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, Konzentration 4 γ /ccm hinzugefügt). Von der sterilisierten Suspension a wurde 63 Mäusen, von der Suspension b 26 Mäusen eine einmalige Dosis von 0,5 ccm in die Bauchhöhle injiziert (Technik vgl. *Rüttner*). Die Tiere wurden in wechselnden Intervallen (2 Std. bis 365 Tage post injectionem) getötet. Die intraperitonealen Veränderungen konnten bei insgesamt 58 Tieren untersucht werden.

2. Intrapulmonale Versuche mit Berylliumoxyd an Ratten.

a) In Äthernarkose wurde 16 weißen Ratten intratracheal (Methode nach *Kettle*) eine einmalige Dosis von 0,5 ccm einer 0,8%igen Suspension von BeO, Teilchengröße 3μ und kleiner, ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ -Zusatz 4 γ pro ccm) verabreicht.

b) In Kontrollversuchen wurde 4 Tieren eine 0,8%ige BeO-Suspension ohne $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ -Zusatz, 4 weiteren Tieren 0,5 ccm einer wässrigen Lösung von $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 4 γ /ccm, injiziert.

c) 6 Tiere erhielten eine 10%ige Suspension von BeO intrapulmonal.

Die Tiere wurden in wechselnden Intervallen getötet, das letzte nach 294 Tagen. Lungen, Leber, Milz und Nieren aller 30 Tiere wurden zur histologischen Untersuchung entnommen.

C. Versuchsergebnisse.

1. Intraperitoneale Versuche mit Berylliumoxyd an Mäusen.

a) Teilchengröße 3μ und kleiner.

Makroskopische Veränderungen: Eine ausführliche Beschreibung erübrigt sich, da die makroskopischen Veränderungen für die ganze Versuchsreihe einheitlich sind. Im Peritoneum parietale und viscerale (an der Darmserosa, im Mesenterium, an der Leberoberfläche, periportal, an der Milzkapsel, im perirenalen Fettgewebe usw.) liegen weiße, knapp stecknadelkopf- bis linsengroße unregelmäßig verteilte Knötchen. Verklebungen zwischen einzelnen Darm-schlingen, Darm und Magen sowie Leber waren häufig.

Mikroskopische Befunde: Berylliumoxyd erscheint im histologischen Schnitt als schmutzigbräunlicher Kristall. Die Kristalle leuchten bei starker Abblendung hell auf und sind leicht erkennbar. Komplizierte Nachweisverfahren (Polarisieren, Schnittver-schung) müssen deshalb nicht angewendet werden.

Auf die Wiedergabe der Versuchsprotokolle in extenso wird verzichtet. Die nachfolgenden Ausführungen beschränken sich auf die Beschreibung der für das Verständnis wesentlichen Befunde, nach ihrem zeitlichen Ablauf geordnet.

In den *ersten Stunden* nach der Injektion des Berylliumoxyds schwellen die Serosazellen an den Stellen, wo die Kristalle dem Peritoneum aufliegen, an. Gleichzeitig werden die Staubablagerungen leukocytär infiltriert. Nach *4 Stunden* setzt die Phagocytose von Berylliumoxydkristallen durch mobile histiocytäre Elemente aus dem Peritoneum ein. Die Phagocytose beginnt in den Randabschnitten und schreitet von da gegen das Zentrum der Staubkonglomerate vor. In den folgenden Stunden nimmt neben den Phagocytosevorgängen auch die entzündliche zelluläre Reaktion noch zu.

Nach *ca. 7 Tagen* hat sich ein scharf nach außen abgegrenztes Staubzellgranulom gebildet, in dem die akut entzündliche leukocytäre Infiltration im Abklingen ist. Das Granulom ist aus Staubzellen, die Berylliumoxyd phagocytiert haben, Lymphocyten, Plasmazellen und wenigen polynukleären Leukocyten aufgebaut.

Befund nach 7 Tagen. Tier MC I/1: Ca. 1 auf $\frac{1}{2}$ mm messendes Staubzellknötchen der Frühphase im mesenterialen Fettgewebe. Das Knötchen ist aus großen histiocytären BeO-phagocytierenden Zellen, Lymphocyten, Plasmazellen und polynukleären Leukocyten aufgebaut (Abb. 1).

Diese ersten feststellbaren entzündlichen Veränderungen betrachten wir als unspezifische Reaktion auf die Einbringung des Berylliumoxyds. Sie entsprechen den Veränderungen, die wir auch bei Versuchen mit andern Staubarten im Beginn feststellten, und die wir unter dem Begriff der *initialen unspezifischen Frühphase* zusammenfaßten (Rüttner, Behrens).

Im Laufe der ersten *3 Wochen* ändert sich am Aufbau des Knötchens nur wenig. Die polynukleären Leukocyten verschwinden allmählich ganz. Die Phagocytosevorgänge bestehen weiter und beherrschen längere Zeit das histologische Bild. Bald früher, bald später, im Mittel um den *21. Tag*, setzt die Bildung von zunächst zarten, kollagenen Fasern ein (vgl. Abb. 2).

Befund nach 35 Tagen. Tier MC III/1: Im Mesenterium gelegenes, kleines, scharf begrenztes Staubknötchen. Es ist zellreich, besonders in der lymphocytär infiltrierten Randpartie. Die Staubzellen sind mit BeO stark gefüllt. In den Randpartien und ganz fein zwischen einzelnen Staubzellgruppen liegen zarte, van Gieson-rot gefärbte Fasern (Abb. 2).

Im Laufe der folgenden *Wochen* und *Monate* werden die Staubzellknötchen zellärmer. Die Phagocyten verschwinden teilweise, so daß der Staub freiliegt. Er wird in wechselnd großen Grüppchen von kollagenen Fasern umschlossen. Dadurch erhalten die Knötchen eine waben- oder schalenförmige Struktur. In der Mantelzone der Knötchen und im umgebenden unveränderten Peritonealgewebe finden sich, auch in den späteren Stadien, wechselnd starke Ansammlungen von Lymphocyten.

Ein Teil der Berylliumoxydkristalle wird phagocytiert und in die mesenterialen Lymphknoten abtransportiert. Abb.3 zeigt solche in den Sinus eines mesenterialen Lymphknotens phagocytierte Kristalle.

Nach 365 Tagen ist das anfänglich zellreiche Staubknötchen in ein *fibröses Knötchen* umgewandelt worden (vgl. Abb. 4). Wir bezeichnen diesen Zustand in Analogie zu den Resultaten mit andern Staubarten als *fibröse Spätphase*.

Befund nach 365 Tagen. Tier MC 5: Spindelförmiges Knötchen im Mesenterium. Zwischen den z. T. schalenartig angeordneten kollagenen Fasern liegen die Berylliumoxydkristalle meist frei, teils sind sie noch phagocytiert. Sowohl die Mantelzone wie die Kernzone sind stark fibrosiert. Außerhalb der Mantelzone stellenweise Ansammlungen von Lymphocyten in unverändertem Peritonealgewebe.

b) *Teilchengröße um 10 μ .*

Makroskopische Veränderungen: Analog wie bei a.

Mikroskopische Befunde: In den ersten Stunden bis Tagen nach der Staubinjektion sind die histologischen Veränderungen mit den in Versuch a beschriebenen identisch: Initiale entzündliche Reaktion des Peritonealgewebes auf die injizierten Staubteilchen, Veränderungen, die wir der *unspezifischen Frühphase* zuordnen. Nach ungefähr 7 Tagen hat sich das scharf nach außen abgegrenzte Staubzellknötchen gebildet, das aus Staubzellen, die Berylliumoxyd phagocytiert haben, Lymphocyten, Plasmazellen und wenigen polynukleären Leukocyten aufgebaut ist. Wiederholt sind in diesen Knötchen Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen aufgetreten, was bei Verwendung von Berylliumoxyd der Teilchengröße um 10 μ nicht erstaunen kann (vgl. Riesenzellen bei Asbestversuchen, *Behrens*).

Eine Besonderheit dieser Versuchsserie liegt darin, daß die Bildung der kollagenen Fasern rascher (um den 14. Tag) auftritt und die Fibrosierung im Knötchen intensiver fortschreitet (vgl. Abb. 5).

Befund nach 84 Tagen. Tier MC IV/5: Das mesenteriale Staubknötchen ist, mit Ausnahme eines Saumes von phagocytierenden Staubzellen, völlig fibrosiert. Durch Abkapselung von einzelnen Kristallgrüppchen kommt eine schalen- oder wabenförmige Struktur zur Geltung (Abb. 5).

An dieser Stelle sei noch auf eine versuchstechnisch bedingte Eigentümlichkeit hingewiesen, die die Abhängigkeit der Versuchsergebnisse von der im Peritoneum abgelagerten Staubmenge zeigt. Hat sich nämlich bei der Berylliumoxydinjektion eine sehr große Staubablagerung gebildet, so ist deren völlige zelluläre Durchsetzung nicht möglich. Die einwandernden Leukocyten bleiben in den Randpartien stecken und dringen nicht in die zentralen Abschnitte vor. Um die zellfreie, zentrale, reine Berylliumoxydablagerung bildet sich ein wechselnd breiter Wall aus berylliumoxydhaltigen Phagocyten. Die Bildung eines homogenen Staubzellknötchens bleibt aus. Im Randwall spielen sich in den folgenden Wochen die gleichen Veränderungen ab, wie wir sie für die Staubzellknötchen oben beschrieben haben. Kurz zusammengefaßt, herrschen nach Abklingen der akut-entzündlichen leukocyitären Infiltration die Phagocytosevorgänge im Randwall vor. Dann kommt es zur Bildung von zunächst zarten kollagenen Fasern, bis schließlich die

Abb. 1. Tier MC I/1. 7 Tage. Vergr. 90fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Staubzellknötchen im Mesenterium «unspezifische Frühphase».

Abb. 2. Tier MC III/1. 35 Tage. Vergr. 180fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Beginnende Bildung von kollagenen Fasern in einem Staubzellknötchen.

Abb. 3. Tier MC I/9. 126 Tage. Vergr. 240fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Berylliumoxydhaltige Phagocyten im lymphatischen Gewebe des Mesenteriums.

Abb. 4. Tier MC 5. 365 Tage. Vergr. 90fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Fibröses Knötchen der Spätphase.

Abb. 5. Tier MC IV/5. 84 Tage. Vergr. 180fach. Teilchengröße um 10μ . Peritoneales Staubknötchen mit deutlich ausgeprägter Fibrose.

Abb. 6. Tier MC IV/9. 147 Tage. Vergr. 15fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Große Berylliumoxydablagerung an der Leberoberfläche, die von einer fibrösen Kapsel umschlossen ist, nicht aber durchorganisiert wird.

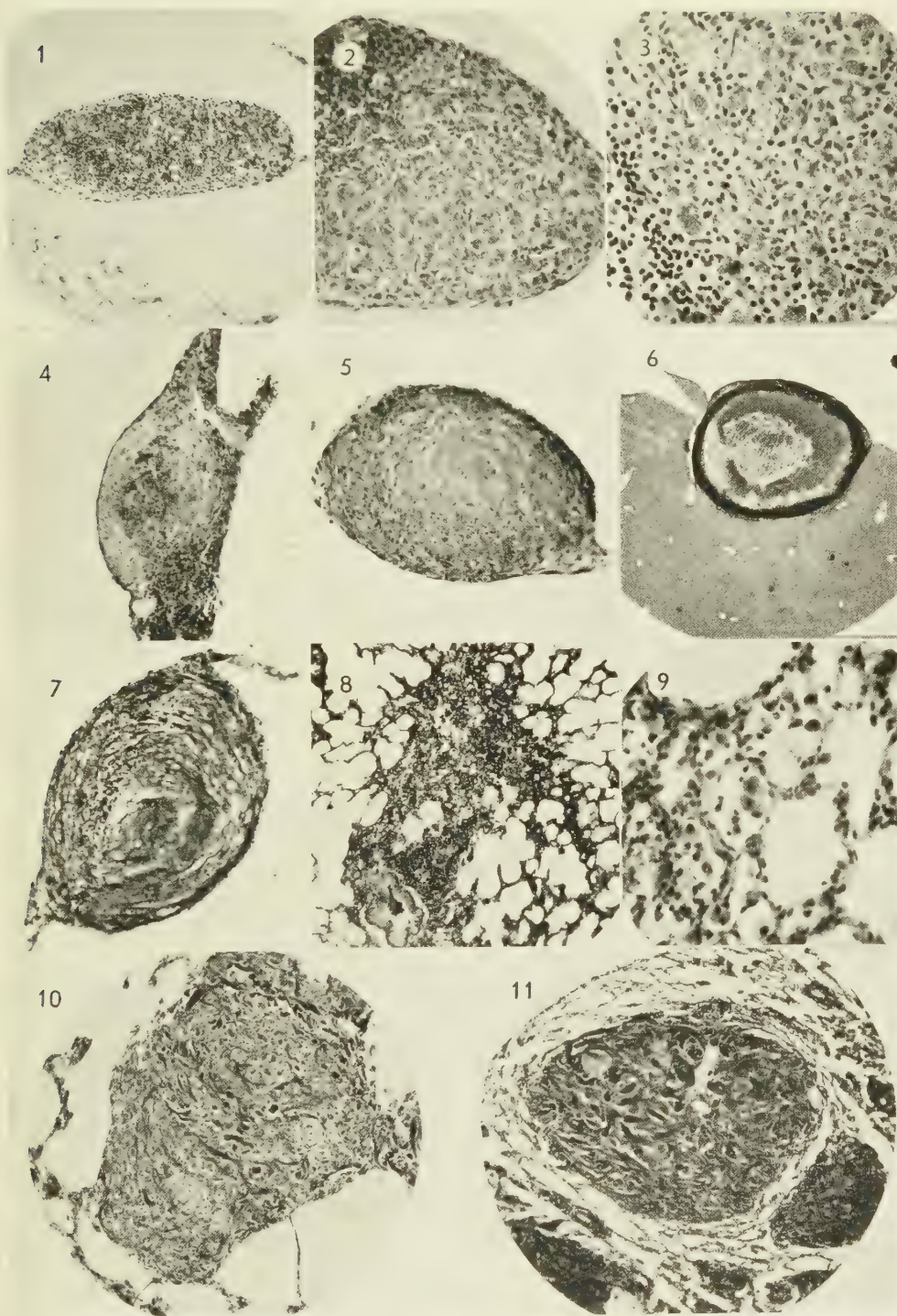
Abb. 7. Tier MC IV/10. 335 Tage. Vergr. 180fach. Teilchengröße um 10μ . Fibrosiertes Knötchen der «Spätphase» mit konzentrischer Schichtung der kollagenen Fasern.

Abb. 8. Tier R 600. 7 Tage. Vergr. 90fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Ausschnitt aus dem Lungengewebe. Neben Bronchitis und bronchopneumonischen Herden, in einzelnen Alveolen proliferierte Alveolarwandzellen, die Berylliumoxyd phagocytiert haben.

Abb. 9. Tier R 604. 54 Tage. Vergr. 240fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Alveolarwandzellen, die Berylliumoxyd phagocytiert haben.

Abb. 10. Tier R 653. 98 Tage. Vergr. 90fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Staubzellknötchen im Lungenparenchym mit beginnender Fibrose.

Abb. 11. Tier R 654. 183 Tage. Vergr. 90fach. Teilchengröße 3μ und kleiner. Fibrosiertes Staubzellknötchen im Lungenparenchym.



zentrale Staubablagerung von einem breiten kollagenen Faserring völlig umschlossen ist (vgl. Abb. 6).

Befund nach 147 Tagen, Tier MC IV/9: Große Staubablagerung an der Leberoberfläche, die nicht bis ins Zentrum durchorganisiert wird. Das Zentrum ist zellfrei und besteht aus Berylliumoxydkristallen. Nach außen wird der Staub von einem dicken, zellarmen, kollagenen Faserring abgeschlossen (Abb. 6).

Mit der Zunahme der Fibrose im Laufe der Monate werden die ursprünglich zellreichen Knötchen immer zellärmer. Nach einem Jahr ist die *fibröse Spätphase* (vgl. Abb. 7) abgeschlossen.

Befund nach 335 Tagen, Tier MC IV/10: Im Mesenterium gelegenes Staubknötchen, das konzentrisch bis ins Zentrum von kollagenen Fasern durchsetzt ist. In den Spalträumen, zwischen den geschichteten, van Gieson-roten, kollagenen Fasern, liegen die Berylliumoxydkristalle meist frei, teils sind sie noch phagocytiert (Abb. 7).

Anhaltspunkte dafür, daß die Berylliumoxydkristalle sich lösen und dadurch toxische Einwirkungen auf die Gewebe ausgeübt würden, lassen sich histopathologisch in unseren Versuchen nicht nachweisen.

2. Intrapulmonale Versuche mit Berylliumoxyd an Ratten.

a) 0,8%ige Suspension.

Makroskopisch: Es können in keiner der 16 Lungen sichtbare Veränderungen festgestellt werden.

Mikroskopisch: Bei einem sofort nach der Operation getöteten Tier sieht man das aspirierte Berylliumoxyd in den Alveolarwänden als einzelne Kristalle oder in kleinen Grüppchen. Kurze Zeit nachher findet sich zunächst eine akute bis subakute Bronchitis neben peribronchialen Infiltrationen und bronchopneumonischen Herden (vgl. Abb. 8).

Befund nach 7 Tagen, Tier R 600: Emphysematöses Lungengewebe. Darin eingelagert wenige entzündete Bronchiolen neben bronchopneumonischen Herden. In diesen Herden sind die Alveolen mit proliferierten Alveolarwandzellen, die Berylliumoxyd phagocytiert haben, Lymphocyten, Plasmazellen und polynukleären Leukocyten angeschoppt. Die Alveolarsepten sind durch prallgefüllte Gefäße verbreitert. An einzelnen Stellen steht die entzündliche Reaktion der Alveolen im Hintergrund. Es ist nur zur Proliferation von Alveolarwandzellen gekommen, welche die Berylliumoxydkristalle phagocytieren (Abb. 8).

In den folgenden Wochen nehmen die initialen entzündlichen Reaktionen auf die Berylliumoxydinjektion bald rascher, bald

langsamer ab. Die staubhaltigen Phagocyten liegen teils frei im Alveolarlumen, teils in den Alveolarsepten, die dadurch verdickt werden (vgl. Abb. 9), teils finden sie sich in die regionalen Lymphknoten abtransportiert.

Befund nach 54 Tagen. Tier R 604: Ausschnitt aus dem Lungengewebe. Reichlich blaß gefärbte Staubzellen (BeO-haltig) in den Alveolen und in den Alveolarsepten. Die Septen sind durch die eingewanderten Staubzellen verdickt. Besonders in der Umgebung der kleinen Gefäße liegen lymphocytäre Infiltrationen.

Diese beschriebenen Befunde bleiben in der Folge stationär. Auch beim letzten, nach 294 Tagen getöteten Tier lassen sich berylliumoxydhaltige Phagocyten im Alveolarlumen, in den Septen und in den regionalen Lymphknoten nachweisen.

Zur erstrebten Staubzellknötchenbildung und deren spätern Fibrosierung ist es in dieser Versuchsreihe nicht gekommen.

b) Kontrollversuche.

Die 4 Ratten, die $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ erhalten hatten, zeigen weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen der untersuchten Gewebe.

Die 4 Tiere, die Berylliumoxyd ohne Zusatz erhielten, zeigen die gleichen Befunde, wie wir sie oben in Versuch a beschrieben haben.

c) 10%ige Suspension.

Makroskopisch: Die Befunde sind für die ganze Versuchsreihe einheitlich. Die Lungen zeigen subpleural knapp sichtbare, bis ca. 1 mm im Durchmesser messende weiße Knötchen. Auf Schnitt finden sich die gleichen Knötchen in wechselnder Verteilung im Lungenparenchym. Die Hiluslymphknoten erscheinen z. T. etwas vergrößert. In zwei Fällen zarte, strangförmige pleurale Verwachsungen.

Mikroskopisch: Auf die Wiedergabe der Befunde in den ersten 3 Wochen nach der Staubinjektion kann verzichtet werden, da sich das Lungengewebe bei der ersten Auseinandersetzung mit dem Berylliumoxyd prinzipiell gleich verhält, wie wir dies bei den intraperitonealen Mäuseversuchen ausführlich geschildert haben.

Im Verlauf der unspezifischen entzündlichen Frühphase bilden sich im Lungengewebe scharf gegen die Umgebung abgegrenzte Staubzellknötchen. An Stelle der histiocytären Elemente aus dem

Peritoneum sind es hier die proliferierten Alveolarwandzellen, die den Staub phagocytieren. Parallel mit den Phagocytosevorgängen in den Staubzellknötchen geht eine akute Entzündung einher, deren Elemente Lymphocyten, Plasmazellen und polynukleäre Leukocyten sind.

Im Mittel 3 Wochen nach Versuchsbeginn klingt die akute Entzündung in den Staubzellknötchen ab. Neben den Phagocytosevorgängen, die weiterhin bestehen, setzt die Bildung von kollagenen Fasern ein.

Befund nach 35 Tagen. Tier R 650: Staubzellknötchen im Lungenparenchym. In der Umgebung des Knötchens ist das Lungengewebe emphysematös. Das Knötchen ist aufgebaut aus berylliumoxydhaltigen Phagocyten, wenigen Lymphocyten und Plasmazellen. Sowohl am Rande wie auch im Zentrum feine kollagene Fasern zwischen den Staubzellen.

Später, im Verlauf von 12 bis 14 Wochen, nimmt die kollagene Faserbildung weiter zu. Gleichzeitig verarmen die Knötchen an Staubzellen (vgl. Abb. 10).

Befund nach 98 Tagen. Tier R 653: Staubknötchen im Lungenparenchym, das hauptsächlich aus berylliumoxydhaltigen Phagocyten aufgebaut ist. Diese werden in wechselnd großen Grüppchen von van Gieson-roten, kollagenen Fasern umschlossen. Nur noch vereinzelt im Knötchen eingestreut findet man Lymphocyten und Plasmazellen. Das umgebende Lungenparenchym ist emphysematös (Abb. 10).

Nach mehreren Monaten (5—6 Monate) nimmt die Faserbildung immer mehr zu und leitet fließend zur fibrösen Umwandlung der Staubzellknötchen (*fibröse Spätphase*) über (vgl. Abb. 11).

Befund nach 183 Tagen. Tier R 654: Staubknötchen im Lungenparenchym, das sehr zellarm ist. In den Maschen der wechselnd breiten kollagenen Fasern liegen die Berylliumoxydkristalle nur noch selten in Staubzellen, meist aber frei (Abb. 11).

Ältere Beispiele der *fibrösen Spätphase* fehlen, da die Versuchsserie nach 183 Tagen abgebrochen werden mußte.

D. Besprechung der Versuchsergebnisse.

1. Intraperitoneale Versuche an Mäusen.

Die erste unmittelbare Reaktion auf die Injektion des Berylliumoxyds äußert sich in einer Anschwellung der Serosazellen und einer Exsudation von entzündlichen zellulären Elementen. Dann setzt die Entwicklung der Staubzellknötchen ein, indem das Berylliumoxyd von Histiocyten phagocytiert wird. Diese erste Ausein-

andersetzung des Gewebes mit dem Berylliumoxyd bezeichnen wir als *unspezifische Frühphase*.

Mit der Zeit (nach 2—3 Wochen) treten in den Staubzellknötchen feine *kollagene Fasern* auf.

Die Faserbildung in den Knötchen nimmt von Monat zu Monat weiter zu und leitet zur fibrösen Umwandlung der Knötchen (*fibröse Spätphase*) über. Ein Jahr nach Versuchsbeginn sind die ursprünglichen Staubzellknötchen in völlig fibröse Knötchen umgewandelt. Nur noch gelegentlich, in der Umgebung der Knötchen, im unveränderten Peritonealgewebe, findet man wechselnd starke lymphocytäre Infiltrationen.

Bei großen Staubdepots ist deren zelluläre Durchorganisation nicht möglich. Die oben beschriebenen Veränderungen (akut entzündliche Infiltration, Phagocytose, Bildung von kollagenen Fasern) laufen lediglich in den Randpartien ab, was schließlich zur Abkapselung der Staubdepots durch einen dichten fibrösen Faser-ring führt.

Der Nachweis von berylliumoxydhaltigen Phagocyten, in den zahlreichen mesenterialen Lymphknoten, veranschaulicht den Abtransport des Staubes ins Lymphgefäßsystem.

Eine toxische Wirkung der Berylliumoxydkristalle auf die Phagocyten und auf das Bindegewebe kann nicht beobachtet werden. Ebenso zeigen weder Leber, Milz noch die Nieren irgendwelche Anhaltspunkte für eine toxische Schädigung durch Berylliumoxyd.

2. Intrapulmonale Versuche an Ratten.

Die *Versuchsserie a* verlief insofern ergebnislos, als die erhoffte Bildung von Staubzellknötchen im Lungenparenchym nicht eintrat. Dies bringen wir in Zusammenhang mit der geringen verwendeten Staubmenge, die nicht zu massiven Ansammlungen des Berylliumoxyds in den Alveolen führte, sondern im Gegenteil eine gute Verteilung der Kristalle im Lungenparenchym (1—6 Kristalle pro Alveole) ermöglichte.

Als einzige Ergebnisse dieser Versuchsserie sind anzuführen: Eine akute Entzündung der Bronchiolen mit bronchopneumonischen Herden und anschließend Phagocytose des Berylliumoxyds durch Alveolarwandzellen. Die Entzündung klingt nach ungefähr einem Monat ab. Später findet man immer wieder die gleichen Bilder: Berylliumoxydhaltige Phagocyten im Alveolarlumen, in den

Alveolarsepten und in den regionären Lymphknoten. Auch das letzte, nach 294 Tagen getötete Tier weist die gleichen Befunde auf. Eine Fibrose wird immer vermißt.

Kontrollversuche (*Serie b*) mit $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (4 γ /ccm) ergaben, daß diese Lösung in so schwacher Konzentration keinen Reiz auf das Lungengewebe ausübt. Andererseits reagiert Berylliumoxyd ohne $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ -Zusatz gleich wie Berylliumoxyd mit Zusatz.

Aus der *Versuchsserie a* können wir entnehmen, daß nicht nur die Art des Staubes und die Teilchengröße, sondern auch die applizierte *Staubmenge* eine Rolle spielt. Aus diesem Grunde wurde in der *Versuchsserie c* eine 10%ige Berylliumoxydsuspension verwendet. Im Unterschied zu Versuch a treten schon in den ersten Tagen nach der Staubinjektion diffus in den Lungen verteilte Staubzellknötchen auf. In Analogie zu den intraperitonealen Mäuseversuchen fassen wir diese ersten Veränderungen des Lungengewebes als unspezifisch (*unspezifische Frühphase*) auf.

Mit zunehmender Versuchsdauer nimmt, wie bei den Mäuseversuchen, die Bildung der kollagenen Fasern in den Staubzellknötchen zu, bis schließlich das *fibröse Spätstadium* erreicht ist. Das Knötchen ist jetzt fast zellos und völlig fibrosiert. Das Berylliumoxyd liegt zwischen den wechselnd breiten kollagenen Faser-maschen meist frei.

Auch bei den intrapulmonalen Versuchen lassen sich keinerlei histologische Anhaltspunkte für eine toxische Wirkung des Berylliumoxyds finden.

In den vorliegenden Versuchsergebnissen ist die Wirkungsweise von *reinem Berylliumoxyd* im tierischen Organismus beschrieben worden. Ob es sich dabei einzig und allein um eine Fremdkörperwirkung handelt oder ob eine spezifische Wirkung des Berylliumoxyds durch seine Kristallstruktur bzw. Oberflächenbeschaffenheit in Frage kommt, können wir nicht entscheiden. Die Frage, ob Berylliumoxyd fibroseerzeugend wirke, glauben wir auf Grund unserer Untersuchungen bejahen zu müssen.

Auf die interessanten Vergleiche und Beziehungen zu Versuchen mit andern Staubarten (Quarz, Asbest, Korund, Graphit) einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Da wir nicht über eigene Fälle von Berylliose beim Menschen verfügen, halten wir uns nicht für berechtigt, allein aus unsern tierexperimentellen Ergebnissen Vergleiche mit der Histopathologie der menschlichen Berylliose zu ziehen.

Zusammenfassung.

Berylliumoxyd verschiedener Teilchengröße ($3\ \mu$ und $10\ \mu$), intraperitoneal an Mäusen und intrapulmonal an Ratten geprüft, erzeugt nach mehrwöchiger Einwirkung eine knötchenförmige Fibrose.

Histologisch kann zwischen einer unspezifischen Frühphase und einer fibrösen Spätphase der Gewebsreaktion unterschieden werden.

Eine toxische Wirkung des Berylliumoxydes auf das Peritoneal- und Lungengewebe konnte nicht beobachtet werden.

Résumé.

L'oxyde de béryllium, sous forme de particules de différentes dimensions ($3\ \mu$ et $10\ \mu$), dans le péritoine de la souris et dans le poumon du rat, détermine après plusieurs semaines une fibrose micronodulaire. Histologiquement, on peut distinguer dans la réaction tissulaire une phase précoce non spécifique et une phase tardive fibreuse. Un effet toxique de l'oxyde de béryllium sur le tissu péritonéal et pulmonaire n'a pas été observé.

Summary.

Nodular fibrosis was produced after several weeks of treatment with beryllium oxide (particle size: $3\ \mu$ and $10\ \mu$) in mice and rats by the intraperitoneal and intrapulmonary route, respectively. Histological studies showed that two stages in the tissue reaction can be differentiated, an early non-specific and a late fibrous reaction. No toxic action of beryllium oxide on peritoneal or lung tissue could be observed.

Literatur.

Agate, John N.: *Lancet* 155, 530 (1948). — Albridge, W. N., und H. F. Lidell: *Analyst* 73, 603 (1948). — Aub, J. C., und R. S. Grier: *J. of Industr. Hyg. Tox.* 31, 123 (1949). — Barnes, J. M.: *The Proceedings of the 9th Congress on Industr. Med.* London 1948, p. 630; *Lancet* 1, 463 (1950). — Behrens, W.: *Schw. Zschr. allg. Path. u. Bakt.* 14, 275 (1951). — Benecke, E.: *Beiträge z. path. Anat. u. allg. Path.* 91, 502 (1933). — Berkovits, M., und B. Izrael: *Klin. Med.* 18/5, 117 (1940); *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). — Borbély, F.: *Schweiz. med. Wschr.* 80, 323 (1950). — Carrière, G., P. Fraisse, L. Richard und L. Roche: *Archives des Maladies Professionnelles* 9, 4 (1948). — Ceresa, C.: *Med. del lavoro* 37, 298 (1946). — Chesner, Ch.: *Annals of Internal Medicine* 32, 1028 (1950). — Cholak,

- I. C.*, und *Hubbard*: *Analyt. Chem.* 20, 73 (1948); *Occup. Med.* 5, 671 (1948); Zusammenfassung *Arch. industr. Hyg. occup. med.* 1/1, 118 (1950). — *Claudman, A. M.*: *Amer. J. Path.* 25, 810 (1949). — *Comar, M.*: Thèse Paris 1935; zit. bei Gelman (s. u.). — *Cucci, Labelle*: *Fed. Proc. Balt.* 7, 1 (1948). — *Davies, T. A. Lloyd*, und *H. E. Harding*: *Brit. J. Industr. Med.* 7, 70 (1950); zit. bei *Index medicus*. — *Dutra, F. O.*: *Amer. J. Path.* 24, 6 (1948). — *Dutra, F. O.*, und *E. J. Largent*: *Amer. J. of Path.* 26, 197 (1950). — *Eisenbud, M.*, *R. C. Wanta* und *C. Dustan*: *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 5, 282 (1949). — *Fabroni, S. M.*: *Med. del lavoro* 26, 297 (1935); 12, 474 (1939); *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). — *Gelman, I.*: *Occupation and Health Supplement, Internat. Labor Office Geneva* 1938; *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). — *Gerrie, J.*, *F. Kennedy* und *S. L. Richardson*: *Canad. Med. Ass. J.* 62, 544 (1950). Ref. in *Abstracts of industr. Hyg. a. Occup. Med.* 4, 476 (1950). — *Geßner und Siebert*: *Beiträge zur Klin. der Thc.* 75, 609 (1930). — *Ginabat, M.*: *Arch. Mal. Prof.* 9/3, 181 (1948). — *Grier, Nash* und *Freimann*: *J. Industr. Hyg.* 30/4, 228 (1948). — *Grier, R. S.*, *M. B. Hood* und *M. B. Hoagland*: *J. Biol. Chem.* 180, 289 (1941). Ref. in *Arch. of Industr. Hyg. a. Occup. Med.* 4, 466 (1950). — *Geßner, H.*, *F. de Quervain* und *H. Bühler*: *Vjschr. Naturforsch. Ges. Zürich* 92, 3/4 (1947). — *Geßner, H.*, *J. R. Rüttner* und *H. Bühler*: *Schw. med. Wschr.* 79, 51 u. 52 (1949). — *Gardner, L. U.*, und *H. F. Heslington*: *Proc. Amer. Soc. Exp. Biol.* 30th Annual 5, 221 (1946). — *Hardy, H. L.*: *Amer. Rev. Tuberc.* 657, 547 (1948). — *Hardy, H.*, *L. Harriet*, *R. Irving* und *Tabershaw*: *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). Ref. *Arch. Mal. Prof.* 9, 4 (1948). — *Hesse, E.*, *I. Carpus* und *L. Zeppmeisel*: *Naunyn-Schmiedeberg Arch.* 176, 283 (1934). — *Hodge, H. C.*, und *J. Howland*: *AECD.* 2280 (UR 27) 6. Mai 1948. Zusammenfassung in *J. Industr. Hyg. a. Tox. Abstracts* 1949. — *Jacobson, S. A.*: *Arch. of Path.* 15, 18 (1933). — *J.A.M.A.* 135, 840 (1947). — *Jetter, W. W.*: *Amer. J. Path.* 24/3, 690 (1948). — *Jephcott, C. M.*: *Review of Assoc. Phys. a. Chem. Factors Occup. Med.* 5, 701 (1948). Ref. *J.A.M.A.* 140, 986 (1949). — *Kennedy, B. J.*, *J. A. P. Pare*, *K. K. Pump* und *R. L. Stanford*: *Preliminary report. Canad. Med. Ass. J.* 62, 426 (1950). Ref. in *Abstracts of Arch. of Industr. Hyg. a. Occup. Med.* 4, 475 (1950). — *Kreß, J. E.*, und *K. R. Crispell*: *Guthrie Clinic Bulletin* 13, 91 (1944); *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). — *Laboratory*: Published by Fisher Scientific Company, 14, 58 (1943); *J. of Industr. Hyg. a. Tox.* 28, 197 (1946). — *Laskin, Turner* und *Stokinger*: *Fed. Proc. Balt.* 7/1, 236 (1948). — *Lawrence T. Fairhall*: *Brit. J. of Industr. Med.* 3, 207 (1946). Aus *Industr. Hyg. Division U.S.A. Public Health Service*. — *Loomis, R. N.*, und *E. Bogen*: *Amer. Rev. Tuberc.* 32, 475 (1935), im *Index medicus*. — *Lorenz, P.*: *Diss. Würzburg* 1936. — *Machle, W.*: *Laboratory a. clinical Medicine* 32, 1028 (1950). — *Machle, W.*, *E. L. Beyer* und *H. Tebrock*: *Proceedings of the 9th Congress on Industr. Med. London* 1948, p. 615. — *Machle, W.*, *E. L. Beyer* und *F. Gregorius*: *Occup. Med.* 5, 671 (1948). Ref. *J.A.M.A.* 140, 986 (1949). — *MacMahon, H. E.*, und *H. G. Olken*: *Arch. Industr. Occup. Med.* 1/2, 195 (1950). — *Magnitzky, Zamakhovskaya, Losovsky, Vyropaev, Chilova, Israiliskaya, Marzinkowsky, Gelman, Pack* und *Kaplan*: *Fasc. XXXIV des Travaux de l'Institut Obouch des Maladies Prof., Moscou* 1935/36 (russ.); zit. bei Gelman: *Occupation a. Health Suppl., Internat. Labor Office, Geneva* 1938. — *Maynard, Downs* und *Hodge*: *Federation Proc. Balt.* 7/1, 227 u. 244 (1948). — *Menesini, G.*: *Rass. med. appl. al lavoro* N° 5, Turin 1937; zit. bei

Gelman, Occupation a. Health Suppl., Internat. Labor Office Geneva 1938. — Meyer, A., und Denise Brille: Sem. Hôp. 25, 3229 (1949). — Meyer, H. E.: Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 98, 388 (1942); J. of Industr. Hyg. a. Tox. 28, 197 (1946). — Mezey, K.: Naunyn-Schmiedeberg Arch. 185, 163 (1937). — Miller, J. W., R. R. Sayers und W. P. Yant: J.A.M.A. 103, 907 (1934). — Nardy, J. M. de, und Van Ordstrand: Amer. J. of Med. 7/3, 345 (1949); Ohio State Med. J. 45, 567 (1949). Ref. bei Arch. Industr. Hyg. a. Occup. Med. 1, 2 (1950). — Nichol, A. D., und R. Domingues: J.A.M.A. 140/10, 855, 60 (1949). — Ordstrand, H. S. van, R. Hughes, J. M. de Nardy und M. G. Carmody: J.A.M.A. 129, 1084 (1945). Ref. bei J. of Industr. Hyg. a. Tox. 28, 197 (1946). — Pascussi, M. Lucien: Radiology 50, 23 (1948). Ref. Arch. Mal. Prof. 9, 4 (1948). — Pneumoconiosis. Edited by A. J. Vorwald, 6th Saranac Symposium, Leroy U. Gardner, Memorial Volume P. B. Hoerber. Medical Book Department of Harper & Bros. (1950). — Policard, A.: Brit. J. of Industr. Med. 7, 117 (1950), im Index medicus. — Richter, U.: Diss. Würzburg 1930. — Ridell, G., und R. G. Royston: The Practitioner 164, 391 (1950). — Royston, R. G., und G. Ridell: Brit. Med. J. 11, 1030 (1949). — Rüttner, J. R.: Vjschr. d. Naturforsch. Ges. Zürich 95, 2/3 (1950); Zschr. f. Unfallmed. u. Berufskrankheiten 1, 66 (1950); Schw. Zschr. Allg. Path. u. Bakt. 13, 813 (1950). — Rüttner, J. R., und W. Behrens: im Druck. — Schubert, J., und M. R. White: Laboratory a. Clinical Medicine 35, 854 (1950). — Schürmann, J.: Praxis 8, 151 (1950). — Scott, J. K.: Arch. Path. 45, 354 (1948). — Shaver, C. G.: Occup. Med. 5, 718 (1948). Ref. J.A.M.A. 140, 986 (1949). — Shilen, J., A. E. Galloway und J. F. Mellor: Industr. Med. 13, 464 (1944); J. of Industr. Hyg. a. Tox. 28, 197 (1946). — Shook, C. F., und J. P. Powell: Industr. Med. 17/10, 403 (1948). — Shorten, Edward A., und Horace K. Giffen: Arch. Surg. 60, 783 (1950). Ref. in Abstracts Arch. of Industr. Hyg. a. Occup. Med. 4, 471 (1950). — Siem, P.: Diss. Dorpat 1886, zit. bei Hyslop. — Silson, J. E., L. P. Beniamin und S. C. Wilson: Monthly Review N.Y. Dep. of Labor Div. Industr. Hyg. a. Safety Standards, April 1949. — Sprague, G. F., Celton, Pettengrill u. a.: AECU 165 (UR 65) Febr. 24, 1949. Zusammenfassung in J. Industr. Hyg. a. Tox. Abstracts 1949. — Sprague, G. F., R. Meier u. a.: AECU 147 (UR 64) 1949. Zusammenfassung in J. of Industr. Hyg. a. Tox. Abstracts 1949; AECU 154 (UR 63) 33, 16. Febr. 1949. Zusammenfassung in J. of Industr. Hyg. a. Tox. Abstracts 1949. — Steidle, H.: Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie 187, 533 (1937). — Tabershaw, J. R., Dustan und Goldwater: J. of Industr. Hyg. a. Tox. 31/4, 227 (1949). — Titus, A. C.: J. of Industr. Hyg. a. Tox. 30, 29 (1948). — Vigliani, E. C.: Proceedings of the 9th Congress on Industr. Med. London 1948, p. 645. — Vorwald, A. J.: Occup. Med. Chicago 5, 684 (1948). Ref. J.A.M.A. 140, 986 (1949). — Walworth: Industr. Med. 18/10, 428 (1949). — Weber, H. H., und W. E. Engelhardt: Zbl. f. Gewerbehyg. u. Unfallverh. 10, 41 (1933); J. of Industr. Hyg. a. Tox. 28, 197 (1946). — Williams, C. R.: Occup. Med. 4, 104 (1947); Proceedings of the 9th Congress on Industr. Med. London 1948, p. 633. — Wilson, S. A.: Occup. Med. 5, 690 (1948). Ref. J.A.M.A. 140, 986 (1949); Rhode Island Med. J. 31, 719 (1948). Zusammenfassung in J. of Industr. Hyg. a. Tox. 31, Nr. 3, Abstracts 47; Radiology 50, 770 u. 775 (1948). — Wunderlich, F.: Diss. Rostock 1934. — Wurm, H., und H. Rüger: Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 98, 396 (1942); J. of Industr. Hyg. a. Tox. 28, 197 (1946). — Ziegler, K., und M. Dörfle: Z. f. d. ges. exp. Medizin 72, 178 (1930).

Curriculum vitae.

Ich wurde am 17. April 1925 in Olten geboren. Die Primarschule und das Progymnasium besuchte ich ebenfalls in Olten, das Gymnasium in Solothurn (Maturität).

Ab Herbst 1944 studierte ich an den Universitäten Basel, Lausanne und Zürich Medizin und schloß mein Studium im Herbst 1950 mit dem Staatsexamen ab.

Gegenwärtig halte ich mich in den USA. auf.